

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikolina Vrkljan

Neonatalna jetrena insuficijencija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Zavodu za dječju gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Jurice Vukovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jurica Vuković

POPIS KRATICA I OBJAŠNJENJA:

NLF – neonatalna jetrena insuficijencija (prema engl. Neonatal Liver Failure)

GALD – gestacijska aloimunosna jetrena bolest (prema engl. Gestational Alloimmune Liver Disease)

HSV – herpes simplex virus

NH – neonatalna hemokromatoza

IgG - Imunoglobulin G

MAC - membranolitički kompleks (prema engl. Membrane Attack Complex)

IVIG – intravenski imunoglobulin

GALT - galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza

HLH - hemofagocitna limfohistiocitoza

NAPQI - *N*-acetil-*p*-benzo-kvinon imin

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

PV – protrombinsko vrijeme

INR – internacionalni normalizirani omjer (prema eng. International Normalized Ratio)

ICP - intrakranijski tlak (prema engl. Intracranial Pressure)

gamaGT – gama glutamil transferaza

SADRŽAJ:

SAŽETAK.....	
ABSTRACT.....	
1. UVOD.....	1
2. ETIOLOGIJA	2
2.1. Gestacijska aloimunosna bolest jetre.....	2
2.2. Metaboličke bolesti	6
2.3. Virusne infekcije	9
2.4. Hematološke bolesti	11
2.5. Cirkulacijski poremećaji i bolesti srca.....	12
2.6. Lijekovi	12
3. KLINIČKE ZNAČAJKE.....	14
3.1. Rani simptomi.....	14
3.2. Žutica	14
3.3. Hepatomegalija i splenomegalija	14
3.4. Edem.....	15
3.5. Hematološki poremećaj	15
3.6. Encefalopatija i cerebralni edem.....	16
3.7. Metabolički poremećaj.....	17
3.8. Sklonost infekcijama.....	17
3.9. Renalno zatajenje.....	18
3.10. Hemodinamska nestabilnost.....	18
4. DIJAGNOSTIČKA OBRADA.....	18
4.1. Specifične dijagnostičke metode.....	21
5. LIJEČENJE	23
5.1. Specifične terapijske mjere	26
6. ZAKLJUČAK.....	29
7. ZAHVALA	30
8. POPIS LITERATURE	31
9. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Neonatalna jetrena insuficijencija rijetka je, ali na žalost često smrtonosna bolest. Definira se kao funkcijsko zatajenje jetre koje se javlja unutar prvih 28 dana života. Među najznačajnije uzroke ubrajamo gestacijsku aloimunosnu bolest jetre, metaboličke bolesti, virusne infekcije i šok. Klinička slika prilično je nespecifična te se bolest, u odnosu na odrasle, vrlo rijetko prezentira encefalopatijom koju je opet još dodatno teško prepoznati u novorođenčeta. Najznačajnija obilježja su koagulopatija te hipoalbuminemija kao odraz zatajenja sintetske funkcije jetre. Postavljanje dijagnoze neonatalne jetrene insuficijencije veliki je izazov te zahtjeva multidisciplinarni pristup, a pravodobno postavljena sumnja na ovu bolest te utvrđivanje etiološke dijagnoze od velikog je značaja jer usmjerava daljnju dijagnostičku i terapijsku obradu te utječe na prognozu. Stoga se u svakog bolesnog novorođenčeta bez jasnog uzroka bolesti te u svakog novorođenčeta sa znakovima bolesti jetre treba diferencijalno-dijagnostički u obzir uzeti neonatalnu jetrenu insuficijenciju te dijete što prije uputiti u specijalizirani pedijatrijski centar.

Ključne riječi: neonatalna jetrena insuficijencija, jetreno zatajenje, gestacijska aloimunosna bolest jetre, metaboličke bolesti, encefalopatija, koagulopatija, hipoalbuminemija

ABSTRACT

Neonatal liver insufficiency is a rare, but unfortunately often deadly disease. It is defined as a functional liver failure that occurs within the first 28 days of life. Gestational alloimmune liver disease, metabolic diseases, viral infections and shock are considered to be the most significant causes of neonatal liver failure. Clinical presentation is often unspecific and, unlike in the case of adults, it rarely includes encephalopathy which is again especially difficult to recognize in newborns. The most important clinical features are coagulopathy and hypoalbuminemia, reflecting the failure of synthetic liver function. The diagnosis of neonatal liver insufficiency is a challenge and requires a multidisciplinary approach, while early recognition of liver failure and detection of the underlying cause is of great importance since it dictates further diagnostic and therapeutic treatment and affects the outcome. Therefore, neonatal liver insufficiency should be considered in every ill newborn without a clear cause of disease and in every newborn with signs of liver disease, with prompt referral to a specialized pediatric center.

Key words: neonatal liver insufficiency, liver failure, gestational alloimmune liver disease, metabolic diseases, encephalopathy, coagulopathy, hypoalbuminemia

1. UVOD

Neonatalna jetrena insuficijencija (NLF, prema eng. Neonatal Liver Failure) rijedak je, ali vrlo često smrtonosan poremećaj funkcije jetre koji se javlja u prvih 28 dana života (14). Insuficijencija jetrene sintetske, detoksikacijske i biotransformacijske funkcije, uz akutno oštećenje hepatocita dovodi do multi-organskog zatajenja, a za razliku od ovakvog poremećaja u odraslih, encefalopatija nije preduvjet za postavljanje dijagnoze NLF-a obzirom na otežano prepoznavanje u neonatalnoj dobi i činjenicu da se u novorođenčadi jetrena insuficijencija ne mora nužno prezentirati encefalopatijom (5, 6,14). Prema tome, neonatalna jetrena insuficijencija se može definirati i kao multi-sistemni poremećaj u kojem se teško oštećenje jetrene funkcije, sa ili bez encefalopatije, pojavljuje u djece bez podležeće kronične jetrene bolesti (5).

Jetreno zatajenje prvenstveno se odnosi na insuficijenciju sintetske funkcije jetre s posljedičnim nedostatkom proteina koje jetra proizvodi. Stoga se, kao glavni biljezi jetrenog zatajenja posebno ističu hipoalbuminemija i poremećaj čimbenika koagulacije koji rezultiraju kliničkom slikom u vidu edema i sklonosti krvarenju (2). Obzirom da se ova obilježja vrlo često pojavljuju tek u kasnoj fazi bolesti, preporuča se kod svakog znaka jetrene bolesti, bilo kliničkog bilo laboratorijskog, diferencijalno dijagnostički u obzir uzeti jetreno zatajenje te u skladu s time poduzeti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mjere. (2)

2. ETIOLOGIJA

Etiologija neonatalne jetrene insuficijencije je raznolika, a katkad ostaje i neprepoznata (38%), uzevši u obzir da su mnogi uzroci prepoznati tek u posljednjih nekoliko godina te da je njihova patogeneza tek nedavno u potpunosti razjašnjena (2, 16). Među brojnim uzrocima važno je posebno izdvojiti gestacijsku aloimunosnu bolest jetre (GALD, 13.6%), metaboličke poremećaje i virusne infekcije (herpes simplex virus, HSV 12.8%) kao najčešće uzroke neonatalnog jetrenog zatajenja (16). Osim navedenih, u moguće uzroke još svrstavamo određene hematološke bolesti, cirkulacijske poremećaje, bolesti srca, lijekove te ostale rjeđe uzroke poput tumora, neonatalnog sistemskog lupusa eritematosusa, hipokortizolizma i gigantocelularnog hepatitisa s Coombs-pozitivnom hemolitičkom anemijom.

Pravovremena etiološka dijagnoza važna je ne samo radi predikcije rizika i prognoze, već i zato što diktira različit pristup u daljnjoj dijagnostici i terapiji bolesti.

2.1. Gestacijska aloimunosna bolest jetre

Gestacijska aloimunosna bolest jetre rijetka je gestacijska, fetomaternalna aloimunosna bolest s visokom smrtnošću te je najčešći uzrok jetrenog zatajenja u novorođenačkoj dobi (2). Do nedavno se ova bolest poistovjećivala s neonatalnom hemokromatozom (NH), međutim danas znamo da NH nije bolest za sebe već manifestacija fetalnog jetrenog oštećenja različitog uzroka (7). Iako je GALD najčešći uzrok NH, ta dva entiteta treba razlikovati obzirom da NH nalazimo i u drugim stanjima poput perinatalne infekcije, deplecije

mitohondrijske DNA, trisomije 21, poremećaja sinteze žučnih kiselina i drugim, dok GALD, uz NH ima još nekoliko mogućih fenotipskih manifestacija (7).

GALD započinje već intrauterino te je majčin imunoglobulin G (IgG) osnovni medijator u patogenetskom mehanizmu GALD-a (7). Majčina IgG protutijela se oko 12. tjedna gestacije počinju aktivno transportirati kroz placentu u fetalnu cirkulaciju kako bi omogućili adekvatnu humoralnu imunost obzirom da je fetalni i novorođenački imunološki sustav nezreo (7). Gestacijska aloimunost nastaje kada majka dolazi u kontakt s fetalnim antigenom koji ne prepoznaje kao „svoj“ te stoga stvara vlastita protutijela IgG klase usmjerena ka fetalnom antigenu, a u slučaju GALD-a taj antigen je hepatocit-specifični protein. Jednom kada se stvore specifična IgG protutijela, ona prolaze kroz placentu, ulaze u fetalnu cirkulaciju te se vežu na antigen čime aktiviraju kaskadu komplementa što rezultira formiranjem membranolitičkog kompleksa (MAC, prema engl. Membrane Attack Complex). MAC zatim prodire kroz membranu hepatocita i uzrokuje njihovo oštećenje, dok su druge jetrene stanice i ekstrahepatalno tkivo bez oštećenja (2,7). Kao jedina poznata jetrena bolest s ovakvim primarnim mehanizmom nastanka oštećenja, hepatalno oštećenje posredovano komplementom čini glavnu karakteristiku GALD-a (17).

Jetreno oštećenje, patohistološki gledano, uključuje cirozu, fibrozu u režnjićima i oko središnje vene, oštećenje hepatocita s pseudoacinusnim promjenama, a u najtežim slučajevima hepatocita uopće nema (2). Prisutna je i kolestaza i sideroza.

Jetrena i izvanjetrena sideroza posljedice su jetrenog oštećenja i smanjene mogućnosti regulacije dotoka željeza kroz posteljicu. Fiziološki, fetus pomno

regulira placentarni transport željeza kako bi omogućio njegovu zadovoljavajuću razinu, istodobno sprečavajući preopterećenje toksičnim koncentracijama željeza (7). Heparin, proizvod fetalne jetre, osnovna je regulatorna molekula koja se u stanjima dostatne razine željeza veže na ferroportin, transmembranski transporter željeza, i na taj način smanjuje unos željeza u stanice. Kod fetalnog jetrenog oštećenja smanjena je produkcija heparina, a time i kontrola placentarnog transporta željeza što u konačnici rezultira povećanim dotokom željeza u fetalnu cirkulaciju i fetalna tkiva te povećanim slobodnim željezom (7). Ekstrahepatalna sideroza najčešće zahvaća male slinovnice, egzokrine pankreas, štitnjaču i druge, ali ta tkiva, za razliku od jetre, nisu oštećena (2, 7). Klinički fenotipovi GALD-a uključuju: (1) novorođenačko jetreno zatajenje s jetrenom i izvanjetrenom siderozom, (2) fetalno akutno jetreno zatajenje i fetalnu smrt sa ili bez nakupljanja željeza i (3) antenatalnu cirozu s blagom jetrenom bolesti u novorođenačkoj dobi bez jetrene sideroze (2, 4). GALD se može klinički prezentirati bilo kada između 18. tjedna gestacije i 3. mjeseca života. Tijekom fetalnog života GALD može uzrokovati fetalni hidrops, fetalnu hepatomegaliju i ascites uočljive na ultrazvuku, oligohidramnion, zastoj u rastu i prijevremeni porod, a može rezultirati i iznenadnom fetalnom smrću u kasnom drugom ili trećem trimestru (7, 11). Međutim, GALD se ipak najčešće manifestira unutar prvih nekoliko sati života tipičnim jetrenim zatajenjem koje uključuje hipoglikemiju, koagulopatiju, žuticu, oliguriju, hipoalbuminemiju i edeme, dok djeca s najtežom kliničkom slikom imaju i disgenezu proksimalnih tubula s pridruženom glicerolurijom. Laboratorijski nalazimo hiperbilirubinemiju (na račun i konjugiranog i nekonjugiranog bilirubina, s vrijednostima ukupnog

bilirubina > 30 mg/dL), normalne ili umjereno visoke koncentracije aminotransferaza (rijetko prelaze 100 IU/L) što je neproporcionalno stupnju hepatalnog oštećenja, visoke vrijednosti α -fetoproteina (obično 100,000–600,000 ng/ml), hipersaturaciju transferina uz hipotransferinemiju i hipereferitinemiju (>800 ng/ml) (4, 7).

Obzirom da niti jedan laboratorijski nalaz nije patognomoničan za GALD, a nalaz jetrene sideroze moguć je i u drugim bolestima isto kao što je moguć i GALD bez jetrene sideroze, potvrdu dijagnoze čini utvrđivanje ekstrahepatalne sideroze. Ona se može odrediti bilo biopsijom slinovnica, pri čemu je najveći izazov dobiti adekvatan uzorak koji sadrži slinovnicu, ili magnetskom rezonancom trbušnih organa pri čemu organi zahvaćeni siderozom pokazuju umanjen intenzitet signala i izrazito su tamni u T-2 slici (2, 7). U slučaju kada je detekcija ekstrahepatalne sideroze nemoguća, za konačnu dijagnozu može se provesti imunohistokemijski dokaz C5b-9 (neoantigen stvoren tijekom terminalne aktivacije kaskade komplementa) u bioptatu jetre (17).

Liječenje GALD-a započinje eksangvinom trasfuzijom kako bi se uklonila majčina protutijela, a zatim se nastavlja visokom dozom imunoglobulina intravenski (IVIG, 1g/kg) kako bi se zaustavila aktivacija komplementa, oslabio autoimunosni proces i potaknula humoralna imunost u širem smislu (2, 7).

Navedeni terapijski postupak bilježi uspješnost u 75% djece pri čemu se INR normalizira za 4-6 tjedana, djeca se otpuštaju iz bolnice za 1-4 mjeseca, ali za potpuni oporavak jetre katkad je potrebno 2-4 godine (7). Obzirom da je transplantacija jetre visoko rizična te ima manju uspješnost u odnosu na

prethodno navedenu terapiju, ona dolazi u obzir samo u slučajevima kada terapija transfuzijom i IVIG-om nije dala rezultat.

Nakon jedne trudnoće s djetetom oboljelog od GALD-a, šansa da će se isto ponoviti i u idućim trudnoćama veća je od 90%, stoga je uz kurativnu vrlo važna i preventivna terapije trudnice. Današnja preporuka je 1g/kg (maksimalno 60 g) IVIG-a u 14. i 16. tjednu trudnoće te svaki tjedan od 18. tjedna do kraja gestacije (7).

2.2. Metaboličke bolesti

U metaboličke bolesti koje mogu dovesti do jetrenog zatajenja novorođenčeta ubrajamo galaktozemiju, poremećaje metabolizma fruktoze, tirozinemiju tipa 1, poremećaje mitohondrijskog stvaranja energije te neke rjeđe poremećaj poput Niemann Pickove bolesti, citrulinemije tipa 2, poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina dugih lanaca i karnitinskog ciklusa, poremećaj sinteze žučnih kiselina te nedostatak transaldolaze (2). Pravovremena dijagnoza metaboličkih bolesti od iznimne je važnosti jer za neke od navedenih postoji terapija koja daje vrlo dobre rezultate ukoliko se primjeni na vrijeme, odnosno prije nego što se razviju ireverzibilne promjene.

Galaktozemija je autosomno-recesivno nasljedna bolest koja nastaje zbog defekta ili nedostatka enzima galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza (GALT), galaktokinaza ili uridin-difosfat-galaktoza-4-epimeraza. Defekt GALT-a, enzima koji sudjeluje u reakciji pretvorbe galaktoze u glukozu najčešći je uzrok galaktozemije pri čemu dolazi do nakupljanja galaktoze u stanicama, a manjka glukoze u krvi. Najčešće su zahvaćeni jetra, bubrezi, mozak i eritrociti, uz

tipičan trijas katarakte, ciroze i oligofrenije. Simptomi počinju u drugoj polovici prvog tjedna života, a uz tipične simptome jetrenog zatajenja prisutna je i hipoglikemija te sklonost sepsi (posebice onoj izazvanoj E.Coli) (2, 9, 12). U svakog novorođenčeta s nejasnom bolesti jetre važno je posumnjati na galaktozemiju te odmah uzeti uzorke krvi i urina za laboratorijske pretrage te potom odmah prekinuti unos galaktoze, odnosno prekinuti unos peroralne prehrane majčinim ili uobičajenim pripravcima adaptiranog mlijeka. Nalazi uključuju povišenu razinu galaktoze u krvi uz galaktozuriju, ali dijagnoza se postavlja detekcijom snižene vrijednosti GALT-a. Terapije uključuje dijetu s restrikcijom galaktoze, ali unatoč tome, oboljela djeca, zbog endogene produkcije galaktoze, mogu imati snižen kvocijent inteligencije, zakašnjeo početka govora, ataksiju i poremećaj jajnika (2, 14).

Poremećaji metabolizma fruktoze uključuju hereditarnu intoleranciju fruktoze i nedostatak fruktoza 1,6-difosfataze. Hereditarna intolerancija fruktoze je autosomno-recesivno nasljedna bolest koja nastaje radi defekta enzima fruktoza-1-fosfat aldolaze pri čemu se fruktoza-1-fosfat akumulira inhibirajući glikogenolizu i glukoneogenezu (5, 10). Klinički se bolest manifestira samo u djece koja primaju fruktozu, i to povraćanjem, abdominalnim kolikama, nenapredovanjem, simptomima hipoglikemije, hepatomegalijom i katkad žuticom, dok opetovano izlaganje fruktozi može uzrokovati jetreno zatajenje (2). Laboratorijski nalazi uključuju hipoglikemiju, hipofosfatemiju, metaboličku acidozu, porast laktata uz znakove oštećenje jetre i proksimalnih tubula (2). Nedostatak fruktoza 1,6-difosfataze također kompromitira glukoneogenezu te se manifestira već u prvom tjednu života hipoglikemijom, metaboličkom

acidozom, poremećajem svijesti i konvulzijama te potencijalnim kardiopulmonalnim arestom (2). Laboratorijski nalaz uključuje hipoglikemiju, porast laktata te gliceroluriju (2, 10). U obje bolesti terapijski postupak podrazumijeva potpuno uklanjanje fruktoze iz prehrane čime dolazi do značajnog poboljšanja i otklanjanja znakova bolesti uz dobru prognozu (2).

Tirozinemija tipa 1 je autosomno-recesivno nasljedna bolest u kojoj deficit enzima fumaril acetoacetat hidrolaze rezultira akumulacijom toksičnih metabolita (sukcinilacetoacetata i sukcinilacetona) koji oštećuju jetru i proksimalne renalne tubule (5, 14). Bolest se obično manifestira oko 3. tjedna života te uključuje hepatopatiju s koagulopatijom kao dominantnim simptomom, tubulopatiju i često znakove rahitisa dok žutica ne mora biti prisutna (2, 13). Laboratorijski nalazimo hipofosfatemiju, umjereno povišene transaminaze, povišene razine alkalne fosfataze i α -fetoproteina te visoke vrijednosti tirozina, fenilalanina i metionina u plazmi (2, 13). Međutim, niti jedan od navedenih nalaza nije patognomoničan za tirozinemiju tipa 1, već je za potvrdu dijagnoze potreban nalaz sukcinilacetona u urinu uz eventualan dokaz smanjene aktivnosti fumaril acetoacetat hidrolaze u fibroblastima kože ili u stanicama jetre (13). Restrikcija fenilalanina i tirozina u prehrani uz primjenu nitisinona dovode do korekcije metaboličkog poremećaja i kliničkog oporavka, ali dugoročan nadzor je nužan zbog velikog rizika od nastanka hepatocelularnog karcinoma u budućnosti (14).

Poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije su nasljedni ili stečeni poremećaji proteina transportera elektrona u respiratornom lancu mitohondrija (1,13). Posebnu podskupinu poremećaja čini deplecija mitohondrijske DNA u

kojem dolazi do redukcije mitohondrijske tDNA (16). Iako većina pacijenata uz jetreno oštećenje ima i pridružena ekstrahepatalna oštećenja (neurološki simptomi, miopatija, disfunkcija proksimalnih renalnih tubula, kardiomiopatija te hematološki i gastrointestinalni poremećaji), zabilježeni su slučajevi izolirane jetrene bolesti (5). Klinička slika uključuje nespecifične simptome poput letargije, hipotonije, povraćanja i odbijanja hrane te one više specifične poput koagulopatija i ascitesa. Laboratorijski nalazimo konjugiranu hiperbilirubinemiju, umjereno povišene transaminaze, hipoglikemiju te porast laktata koji bi trebao pobuditi sumnju na ovaj poremećaj, pogotovo ako se javlja postprandijalno (13). U biopsiji jetre nalazimo promijenjene mitohondrije, dok je potvrda dijagnoze mjerenje aktivnosti enzima respiratornog lanca, obično u mišićnom tkivu, rjeđe u tkivu jetre (13). Terapija je obično suportivna, dok se transplantacija jetre provodi iznimno u pacijenata sa izoliranom jetrenom bolesti (13).

2.3. Virusne infekcije

Virusne infekcije, uz GALD i metaboličke bolesti, svrstavamo u češće uzroke neonatalne jetrene insuficijencije. Među virusnim uzročnicima potrebno je istaknuti herpes simplex virus 1 i 2 te enteroviruse, dok se infekcije virusima poput adenovirusa, parvovirusa 19 i paramyxovirusa iznimno rijetko povezuju s jetrenim zatajenjem u novorođenčadi. Hepatitis B danas također spada u rijetke virusne uzročnike jetrenog zatajenja zahvaljujući uspješnom probiru i imunizaciji (13).

Herpes simplex virus je najčešći virusni uzročnik neonatalne jetrene insuficijencije, pri čemu je HSV-1 ipak češći u odnosu na HSV-2. Perinatalna

infekcija HSV-om nastaje tijekom poroda prolaskom kroz porođajni kanal zaražene majke gdje je rizik transmisije najveći u seronegativne majke s primarnom infekcijom u vrijeme poroda (5, 13). Postnatalno infekcija nastaje kontaktom sa zaraženom osobom (5). Klinička slika HSV infekcije uključuje (1) lokalizirani oblik, ograničen na kožu i sluznice koji se javlja u 45% slučajeva; (2) oblik u kojem je zahvaćen i središnji živčani sustav koji nastaje u 30% slučajeva te (3) diseminirani oblik bolesti u kojem su zahvaćeni i ostali organi, a pojavljuje se u 25% slučajeva (1). Zahvaćanje jetre javlja se u sklopu diseminirane bolesti, iako katkad može biti i jedina manifestacija (5). Simptomi počinju krajem prvog tjedna života te su prilično nespecifični, a uključuju letargiju, slabo uzimanje hrane, umjerenu žuticu, distenziju abdomena, cirkulatorni kolaps, uz simptome zahvaćanja ostalih organskih sustava pri čemu u čak pola novorođenčadi izostaju tipične kožne lezije (1, 5).

Enterovirusi su skupina RNA virusa u koje ubrajamo polioviruse, Coxackie A i B te Echoviruse. Među njima se najčešće identificiraju Echovirusi (13). Teške infekcije s multi-organskom prezentacijom, uključujući i jetru javljaju se gotovo isključivo u novorođenčeta u dobi 4-7 dana (5). Klinička slika uključuje vrućicu, letargiju, slabo uzimanje hrane, hepatosplenomegaliju i ascites dok se u slučaju zahvaćanja središnjeg živčanog sustava javljaju i konvulzije (13).

Dijagnostika virusnih infekcija uključuje PCR analizu i serologiju, a terapija antivirusne lijekove i eventualnu transplantaciju. Unatoč terapiji i suportivnim mjerama smrtnost je i dalje visoka (13).

2.4. Hematološke bolesti

U hematološke bolesti koje, iako vrlo rijetko, mogu uzrokovati neonatalno jetreno zatajenje ubrajamo: hemofagocitnu limfohistiocitozu, kongenitalnu leukemiju te talasemiju.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) rijedak je poremećaj koji nastaje kao posljedica neprikladne aktivacije limfocita T i makrofaga koja rezultira neispravnom apoptozom i reduciranom citotoksičnom aktivnošću te može u konačnici uzrokovati neonatalnu jetrenu insuficijenciju (5, 14). Dijeli se na primarnu (nasljednu) i sekundarnu (stečenu). Primarna HLH je autosomno recesivno nasljedna bolest, dok je sekundarna najčešće uzrokovana virusnom infekcijom ili imunodeficijencijom (14). Bolest se tipično javlja tijekom prve 2 godine života, ali je manifestacija bolesti moguća i u prvim mjesecima života (16). Klinička prezentacija uključuje vrućicu, hepatosplenomegaliju, izraženiju sklonost krvarenje u odnosu na ostalu novorođenčad s jetrenim zatajenjem te u teškim slučajevima i akutno jetreno zatajenje (6, 13, 14). Biokemijski nalazimo abnormalne jetrene testove, snižen fibrinogen, povišen feritin, hipertrigliceridemiju i citopeniju (6, 13, 14). Mogući su i simptomi poput limfadenopatije, osipa te zahvaćanje središnjeg živčanog sustava (16). Dijagnoza se temelji na kliničkom i biokemijskom nalazu, a konačno potvrđuje nalazom hemofagocitoze u aspiratu koštane srži (13). Dijagnostički kriteriji uključuju sljedeće: (1) vrućica, (2) citopenija 2 linije, (3) hipertrigliceridemija i/ili hipofibrinogenemija, (4) hiperferitinemija, feritin > 500 µg/L, (5) hemofagocitoza, (6) porast CD25, interleukin-2 receptora, (7) smanjena citotoksična aktivnost i (8) splenomegalija (5). 5 od navedenih 8 kriterija moraju biti zadovoljeni da bi se

postavila dijagnozu HLH (5). Inicijalna terapija uključuje kemoterapiju, ali je konačna terapija transplantacija koštane srži, dok je transplantacija jetre kontraindicirana zbog mogućeg povrata bolesti (5, 13). HLH koja se manifestira akutnim jetrenim zatajenjem ima lošu prognozu unatoč svim terapijskim mjerama (6).

Hematološki maligniteti, poput kongenitalne leukemije vrlo se rijetko također mogu prezentirati jetrenim zatajenjem zbog masivne infiltracije jetre (6). Klinički su prisutna vrućica i hepatosplenomegalija, a u laboratorijskim nalazima prisutna je povišena razina alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze uz abnormalnosti u perifernoj krvi. Punkcija koštane srži potvrđuje dijagnozu (6) .

2.5. Cirkulacijski poremećaji i bolesti srca

Cirkulacijski poremećaj koji dovodi do nastanka neonatalne jetrene insuficijencije najčešće je ishemijske ozljeda uslijed kardijalnog aresta, hipotenzije i hipovolemije. Iako su serumske transaminaze u tom slučaju značajno snižene, oporavkom cirkulacije stabilizira se i njihova vrijednost.

Do jetrenog zatajenja u novorođenačkoj dobi mogu dovesti i srčane greške poput koarktacije aorte, sindroma hipoplastičnog lijevog srca i zatajenja desnog srca (6). Od kliničkih simptoma često su prisutni ascites i signifikantna hepatomegalija uz koagulopatiju i hipoalbuminemiju.

2.6. Lijekovi

Iako je neonatalna insuficijencija vrlo rijetko uzrokovana toksičnim učinkom lijekova, kao potencijalne uzroke potrebno je izdvojiti paracetamol i valproat.

Paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), analgetik i antipiretik široko i često primjenjivan u pedijatrijskoj populaciji vrlo rijetko uzrokuje toksična oštećenja jetre. Takvo oštećenje najčešće je posljedica predoziranja, bilo oralnom ili parenteralnom primjenom lijeka, bilo placentranim prijenosom u majke predozirane paracetamolom 24 sata prije porod. Iako je farmakokinetika i farmakodinamika paracetamola u neonatusa drugačija u odnosu na ostalu djecu i odraslu populaciju, mehanizam toksičnog djelovanja je jednak. Kao posljedica hipersaturacije metaboličkog puta paracetamola, pojačan je nastanak, odnosno smanjena inaktivacija toksičnog metabolita paracetamola, *N*-acetil-*p*-benzo-kvinon imin (NAPQI). NAPQI se zatim veže na jetrene proteine te djeluje hepatotoksično i uzrokuje smrt hepatocita. Navedeni produkt paracetamol-protein otpušta se u serum nakon lize hepatocita te služi kao vrijedan dijagnostički parametar čak i nekoliko dana nakon primjene paracetamola. U terapiji se primjenjuje N-acetilcistein, antidot paracetamola.(3)

Valproat može imati hepatotoksični učinak i u odrasloj i u pedijatrijskoj populaciji, ali rizik je najveći u djece mlađe od 2 godine. Stoga je prilikom primjene valproata važno pažljivo nadziranje jetrene funkcije te povlačenje valproata u slučaju toksičnog učinka. Ukoliko se valproat na vrijeme povuče, hepatotoksičnost je reverzibilna (8).

3. KLINIČKE ZNAČAJKE

Klinička slika neonatalne jetrene insuficijencije složena je i nespecifična te se simptomi i znakovi ove bolesti često previde ili protumače kao fiziološke varijacije. Stoga je kod svakog bolesnog novorođenčeta bez jasnog uzroka bolesti važno isključiti postojanje jetrene insuficijencije.

3.1. Rani simptomi

Rani simptomi su vrlo nespecifični te uključuju loše opće stanje, odbijanje hrane, letargiju, slabije napredovanje te povraćanje.

3.2. Žutica

Žutica nastaje kao posljedica kolestaze i direktne hiperbilirubinemije. Žutica se, kao znak neonatalne jetrene insuficijencije lako može previdjeti i protumačiti kao fiziološka žutica, a u mnogim rodilištima uobičajeno je mjerenje ukupnog bilirubina, što otklanja mogućnost otkrivanja direktne hiperbilirubinemije (2). Žutica može biti minimalno do umjereno te nekonstantno izražena kod genetskog metaboličkog poremećaja kao uzroka neonatalne jetrene insuficijencije (5).

3.3. Hepatomegalija i splenomegalija

Hepatomegalija je čest znak, ali redovito nedovoljno izražen da pobudi sumnju na jetrenu bolest obzirom da se jetra u dojenačkom razdoblju normalno palpira 2-3 cm (2, 5). Splenomegalija se često pojavljuje tek u slučaju teške progresije bolesti sve do ciroze (5).

3.4. Edem

Retencija tekućine posljedica je prvenstveno hipoalbuminemije, ali i visoke razine aldosterona. Ona rezultira učestalom pojavom ascitesa te perifernog i plućnog edema (16).

3.5. Hematološki poremećaj

Hematološki poremećaji u sklopu neonatalne jetrene insuficijenciju uključuju koagulopatiju, trombocitopeniju te diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK).

Koagulopatija koja ne reagira na intravensku primjenu vitamina K, a nastaje kao rezultat poremećaja koagulacijskih faktora uslijed funkcijskog zatajenja jetre, jedna je od glavnih značajki ove bolesti i time čini važan dijagnostički parametar (16). Međutim, u neonatusa koji boluju od jetrenog zatajenja snižene su vrijednosti i prokoagulantnih i antikoagulantnih proteina stoga je učestalost klinički značajnog krvarenja niska (5). Protrombinsko vrijeme (PV), izraženo kao internacionalni normalizirani omjer (INR) indikator je stupnja jetrenog oštećenja i jedan od glavnih kriterija za stavljanje pacijenta na transplantacijsku listu (6). Iako je PV INR > 4 povezan s 90% smrtnošću, taj parametar ne korelira s učestalošću krvarenja, već je to trombocitopenija (6). Uobičajena lokalizacija krvarenja je gastrointestinalni trakt, gornji i donji respiratorni sustav te retroperitonej.

Diseminirana intravaskularna koagulacija najčešće je indikator sepse (6).

3.6. Encefalopatija i cerebralni edem

Encefalopatija je vrlo ozbiljna komplikacija NLF-a, često se javlja u kasnoj fazi bolesti i loš je prognostički znak (6). Centralnu važnost u patogenezi encefalopatije ima hiperamonijemija (5). Amonijak se metabolizira na dva načina, sintezom ureje u jetri i sintezom glutamina u astrocitima u mozgu. U NLF-u dolazi do zatajenja funkcije jetre prilikom metabolizma amonijaka s posljedičnom hiperamonijemijom, ali i povećanom koncentracijom glutamina u astrocitima. Encefalopatija se manifestira kao neprestano plakanje, poremećaj ciklusa spavanja, slabije sisanje uz progresiju prema agitaciji, iritabilnosti ili somnolenciji sve do kome (6).

Osim encefalopatije, značajna neurološka komplikacija NLF-a je i cerebralni edem. Razvoju cerebralnog edema doprinose i citotoksični i vazogeni cerebralni edem (5). Citotoksični cerebralni edem nastaje uslijed pojačanog nakupljanja glutamina u astrocitima. Glutamin djeluje kao osmotski aktivna tvar te uzrokuje nakupljanje tekućine u astrocitima s posljedičnim nastankom citotoksičnog edema mozga. Vazogeni edem nastaje kao posljedica dilatacije arteriola i odsutstva autoregulacije te je stoga protok kroz mozak povećan i dalje potencira nastanak citotoksičnog edema. Cerebralni edem u konačnici vodi ka porastu intrakranijskog tlaka (ICP, prema engl. Intracranial Pressure). Klinička prezentacija uključuje sistemnu hipertenziju, hipertoniju, hiperrefleksiju, hiperventilaciju, diskonjugirane pokrete očiju i moguću hernijaciju te se zato neurološke komplikacije smatraju jednim od najznačajnijih uzroka smrti u neonatusa koji boluju od NLF-a (5, 14).

3.7. Metabolički poremećaj

Hipoglikemija se pojavljuje u 40% pacijenata sa NLF-om (6). Uslijed zatajenja funkcije jetre, smanjeno je izlučivanje glukoza-6-fosfataze, enzima koji katalizira glikogenolizu i glukoneogenezu, dva metabolička procesa važna u održavanju homeostaze glukoze (5, 16). Osim toga smanjena je mogućnost pohrane glikogena te je povišena razina inzulina (5, 14). Svi ovi metabolički poremećaji rezultiraju razvojem hipoglikemije. Hipoglikemija može potencirati razvoj encefalopatije i uzrokovati naglu neurološku deterioraciju, a klasični znakovi hipoglikemije su često nespecifični ili maskirani istodobnom encefalopatijom (6).

Uz hipoglikemiju, prisutan je i poremećaj acido-bazne ravnoteže, prvenstveno metabolička acidoza koja se javlja u 5% pacijenata sa NLF-om (6).

3.8. Sklonost infekcijama

Novorođenčad koja boluje od neonatalne jetrene insuficijencije ima povećanu sklonost infekcijama i sepsi. Nekoliko je mogućih uzroka tomu: redukcija razine i funkcije komplementa, smanjenje neutrofilne sposobnosti adherencije i fagocitoze te oslabljena funkcija i stanične i humoralne imunosti (5). Najznačajniji uzročnici su bakterije i gljive; među bakterijama, uz streptokoke i gram-negativne bakterije, treba posebno izdvojiti *Staphylococcus aureus*, a među gljivama *Candida species* (6). Na gljivičnu infekciju treba posumnjati u pacijenata s pogoršanjem encefalopatije, značajno povišenim leukocitima te vrućicom bez poboljšanja na primjenu antibiotika (6). Sklonost infekcijama vrlo je značajna klinička komplikacija obzirom da se oko 60% smrti u pacijenata sa NLF-om pripisuje upravo infekciji i sepsi (6).

3.9. Renalno zatajenje

Renalno zatajenje s teškom oligurijom, uz porast kreatinina i osmolarnosti javlja se ili kao posljedica direktnog toksičnog učinka, ili zbog hipotenzije prilikom sepse ili krvarenja, ili se javlja u sklopu hepatorenalnog sindroma (5, 6). Renalno zatajenje povezujemo s hemodinamskom nestabilnošću, pogoršanjem encefalopatije te razvojem metaboličke acidoze.

Hepatorenalni sindrom nastaje zbog smanjene glomerularne filtracije i renalne hipoperfuzije kao posljedice djelovanja vazokonstriktornog sustava (renin-angiotenzin-aldosteron sustav i simpatikus) koji se aktivira kao homeostatski odgovor na značajno smanjeno punjenje arterijske cirkulacije. Unatoč svemu, tubularna funkcija je održana te nema patohistoloških promjena bubrežnog tkiva.

3.10. Hemodinamska nestabilnost

Hemodinamske promjene u NLF-u slične su onima u sindromu sistemnog upalnog odgovora, a odgovaraju hiperdinamskoj cirkulaciji uz smanjen sistemni periferni otpor i povećan minutni volumen (6, 14).

4. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Postavljanje dijagnoze neonatalne jetrene insuficijencije velik je izazov obzirom da su simptomi u novorođenčadi obično nespecifični te se vrlo često niti ne postavi sumnja na jetreno zbivanje (13). Pravodobna etiološka dijagnoza od velikog je značaja jer određuje daljnje specifične dijagnostičke i terapijske postupke (14). Stoga je kod svakog bolesnog neonatusa, bez jasnog uzroka bolesti te u svakog novorođenčeta s kliničkim ili laboratorijskim znakovima jetrene bolesti važno diferencijalno dijagnostički razmišljati o neonatalnoj jetrenoj insuficijenciji (2, 14). Dijagnostička obrada pacijenta sa sumnjom na neonatalnu jetrenu insuficijenciju složen je postupak koji zahtjeva multidisciplinarni pristup u za to specijaliziranom centru.

Manifestacija bolesti već pri samom rođenju upućuje na intrauterino zbivanje poput kongenitalne infekcije, GALD-a ili mitohondrijskog poremećaja (13). Kasnija prezentacija bolesti upućuje na postnatalnu infekciju ili metabolički poremećaj koji se manifestira tek nakon hranjenja (13).

U ranoj dijagnostici, uz klinički status, važna je i iscrpna anamneza, uključujući podatke o konsangvinitetu, antenatalnim/perinatalnim bolestima, prethodnim pobačajima ili neonatalnoj smrti; obstetrička anamneza te karakteristike i dinamika simptoma (14). Za početnu orijentaciju važno je učiniti sljedeće pretrage: kompletnu krvnu sliku, C-reaktivni protein, hepatogram (aminotransferaze, gamaGT, alkalna fosfataza), ukupne proteine, albumin, protrombinsko vrijeme i faktore koagulacije, ukupan i direktni bilirubin, glukozu u krvi, amonijak, acido-bazni status (2).

Aminotransferaze, kao klasični marker jetrenog oštećenja, nisu specifičan nalaz u neonatalnoj jetrenoj insuficijenciji obzirom da je on različit ovisno o etiologiji. Pa tako u neonatalnoj jetrenoj insuficijenciji infektivne, toksične ili ishemijske etiologije nalazimo povišene aminotransferaze u serumu kao posljedica nekroze hepatocita (5). S druge strane, normalne ili blago povišene vrijednosti aminotransferaza možemo očekivati kod teškog GALD-a kada jetreni parenhim intrauterino propada u toj mjeri da postnatalno više nema osnove za porast aminotransferaza, ili kod metaboličkih bolesti tipa galaktozemije ili tirozinemije gdje nije prisutna nekroza hepatocita, već samo značajno funkcijsko oštećenje (2). Osim toga, aminotransferaze su u novorođenčeta nešto više nego u starije djece te se blagi patološki porast često protumači fiziološkim. Na sličan način se mogu krivo interpretirati i ostali jetreni nalazi.

Među najznačajnije biljege jetrenog zatajenja ubrajamo hipoalbuminemiju i poremećaj faktora koagulacije (2). U pacijenata s jetrenim zatajenjem nalazimo snižene vrijednosti prokoagulantnih proteina (faktor II, V, VII, IX, X) i antikoagulantnih proteina (anti-trombin, protein C, protein S); vrijednost faktora VIII može biti normalna ili povišena, a vrijednost fibrinogena te faktora XI i XII je uobičajeno normalna, ali može biti i snižena (5, 13). Značajan parametar u pogledu poremećaja koagulacije je i PV pri čemu je produljeno protrombinsko vrijeme ($PV > 17$ sekundi) uz plazmatsku vrijednost faktora V manju od 50% normalne vrijednosti znak signifikantne koagulopatije (16).

Hiperamonijemiju najčešće nalazimo u uznapredovaloj bolesti. Vrijednosti amonijaka u serumu dobro koreliraju sa stupnjem jetrenog oštećenja, ali ne i sa razinom encefalopatije (2, 14).

Hipoglikemiju inicijalno nalazimo u 40% pacijenata, iako se ona može javiti i tek u kasnoj fazi bolesti, metabolička acidoza čest je nalaz, pri čemu je laktacidoza znak smanjene perfuzije tkiva u sklopu hemodinamskog zatajenja (2, 6). Hiponatrijemija odraz je hiperaldosteronizma i/ili retencije tekućine (13).

Biopsija jetre je u novorođenčadi sa NLF-om opasna zbog koagulopatije te stoga treba pomno odvagati korist u odnosu na potencijalni rizik (13). Nekroza hepatocita je karakteristični patološki znak u NLF-a infektivne, toksične ili ishemijske etiologije (13). S druge strane, kod nekih metaboličkih poremećaja poput poremećaja oksidacije masnih kiselina ili mitohondrijskog poremećaja stvaranja energije nalazimo neznatnu nekrozu stanica obzirom da je uzrok zatajenja na subcelularnoj razini, a patohistološki nalaz uključuje difuznu steatozu jetre i/ili edem hepatocita (13).

Prema *Pediatric Acute Liver Failure study group* dijagnostički kriteriji za akutno jetreno zatajenje u djece su: (1) koagulopatija, uzrokovana poremećajem jetre, definirana kao $PV > 15$ sekundi ili $INR \geq 1.5$, bez korekcije primjenom vitamina K uz klinički prisutnu hepatalnu encefalopatiju; ili $PV \geq 20$ sekundi ili $INR \geq 2.0$ neovisno o klinički prisutnoj hepatalnoj encefalopatiji; (2) biokemijski dokaz akutnog jetrenog zatajenja; i (3) isključena kronična bolest jetre (15).

4.1. Specifične dijagnostičke metode

Uz navedene pretrage kojima utvrđujemo postojanje neonatalne jetrene insuficijencije, dijagnostičku obradu novorođenčeta s jetrenim zatajenjem

potrebno je upotpuniti dodatnim laboratorijskim i slikovnim pretragama kako bi se odredila i točna etiologija bolesti.

Što ranije u toku obrade, i po mogućnosti prije terapijskih intervencija, trebali bi se uzeti uzroci krvi za mjerenje galaktoze, aminokiselina i laktata, te urina za mjerenje galaktoze, glicerola i sukcinilacetona. Kasnije se obrada upotpunjuje dodatnim laboratorijskim pretragama (ferritin, transferin, željezo, α -fetoprotein, trigliceridi) uz PCR analizu ili serologija za dokaz virusne infekcija. Ukoliko je i trovanje paracetamolom moguć uzrok jetrenog oštećenja može se u serumu mjeriti i produkt paracetamol-protein (NAPQI).

Nadalje, važno je i dijagnostičku obradu upotpuniti ultrazvukom abdomena s posebnim osvrtom na jetru, i slikovnim metodama, posebice u slučaju konvulzija ili naglog neurološkog pogoršanja kada sumnjamo na moguću intracerebralnu hemoragiju te prilikom sumnje na GALD kada je potrebno napraviti magnetsku rezonancu abdomena radi detekcije ekstrahepatalne sideroze (13).

Također treba pomno razmotriti mogućnost uzimanja uzoraka tkiva radi daljnje obrade. Pa tako biopsijom slinovnica utvrđujemo ekstrahepatalnu siderozu neophodnu za postavljanje dijagnoze GALD-a; biopsijom kože dokazujemo smanjenu aktivnost fumaril acetoacetat hidrolaze u fibroblastima kože čime potvrđujemo tirozinemiju; u tkivu mišića utvrđujemo smanjenu aktivnost enzima respiratornog lanca u sklopu poremećaja mitohondrijskog stvaranja energije; a punkcijom koštane srži postavlja se dijagnoza hematoloških bolesti. Biopsija jetre je zbog koagulopatije visoko rizičan postupak te se provodi samo iznimno, kada se dijagnoza ne može potvrditi drugim postupcima.

5. LIJEČENJE

Neonatalna jetrena insuficijencija za liječnike je izazovni medicinski entitet čije liječenje zahtjeva multidisciplinarni pristup uključujući neonatologa, pedijatrijskog hepatologa, pedijatrijskog infektologa, subspecijalista za bolesti metabolizma, hematologa, patologa, citologa, biokemičara te dječjeg kirurga uz neposrednu dostupnost centra za transplantaciju jetre. Za uspješno liječenje neophodna je pravodobna etiološka dijagnoza koja usmjerava i diktira terapijski pristup. Uz specifičnu terapiju obzirom na uzrok, cilj liječenja je i prevencija ozbiljnih komplikacija poput encefalopatije, cerebralnog edema, hepatorenalnog sindroma, krvarenja, infekcija te multi-organskog zatajenja.

Osnovne terapijske mjere uključuju restrikciju unosa tekućine na $\frac{2}{3}$ normalnog unosa ukoliko dijete nije dehidrirano, uz često potrebnu nadoknadu fosfata, magnezija i kalija; korekciju hipoalbuminemije infuzijom 20% otopine albumina u dozi 5 mL/kg; održavanje normoglikemije kontinuiranom primjenom glukoze (4-6 mg/kg/min) intravenski; unos hrane kojim se osigurava stalan kalorijski unos pri čemu se galaktoza i fruktoza trebaju potpuno ukinuti, a unos masti reducirati te djelomično zamijeniti trigliceridima s masnim kiselinama srednjih lanaca (2, 5, 6, 13). Restrikcija unosa proteina je diskutabilna obzirom da neki autori sugeriraju ograničavanje na 0.5-2 g/kg/dan (5, 13), dok drugi tumače da će restrikcija proteinskog unosa dovesti do kataboličkih reakcija u mišićima i time povećati produkciju amonijaka (16) te potpuno odbacuju koncept prema kojem unos proteina pogoršava ili precipitira encefalopatiju (6). Često postoji potreba za parenteralnim unosom hrane, ali se preporuča enteralni unos čim je to moguće (13). U slučaju metaboličke acidoze potrebno je dati

bikarbonate (13). Sve hepatotoksične lijekove potrebno je izostaviti iz primjene ukoliko nisu apsolutno indicirani (2). Sedacija se ne preporuča obzirom da interferira s evaluacijom neurološkog statusa, osim ako je dijete ventilirano (16). Neophodan je kontinuiran hemodinamski (krvni tlak, unos tekućine, volumen urina), metabolički (elektroliti, glukoza u krvi), koagulacijski i neurološki (simptomi encefalopatije) nadzor (6).

Korekcija koagulopatije i trombocitopenije se ne preporuča jer interferira s evaluacijom jetrene funkcije. Iznimka je samo aktivno krvarenje i potreba za invazivnim zahvatom kada se primjenjuje svježe smrznuta plazma, rekombinantni aktivirani faktor VII, transfuzija trombocita, vitamina K te inhibitori protonske pumpe za prevencija gastričnog krvarenja (5). Svježe smrznuta plazma primjenjuje se u dozi 10 mL/kg kroz 30 minuta, a ukoliko je razina fibrinogena < 1g/L primjenjuje se krioprecipitat u dozi od 5 mL/kg kroz 30 minuta (14). Ako primjena svježe smrznute plazme nije uspjela korigirati INR primjenjuje se faktor VII (14). Transfuzijom trombocita razina trombocita se treba održavati $> 75 \times 10^9 /L$ (14). Vitamin K se primjenjuje intravenski u dozi 300 µg/kg/dan kako bi održala njegova adekvatna razina kao supstrata za faktore koagulacije.

Porast ICP-a i razvoj cerebralnog edema jedne su od najznačajnijih i najopasnijih komplikacija u novorođenčeta s jetrenim zatajenjem, stoga je, u prevenciji komplikacija i liječenju NJI-a, ključan stalan nadzor ICP-a, racionalna korekcija tekućina, regulacija temperature, adekvatna ventilacija uz održavanje pCO_2 na 4.5 kPa i pH 7.35-7.45 (5, 14). U slučaju porasta ICP-a primjenjuje se manitol u dozi 0.5-1 g/kg intravenski u bolusu kao 20% otopina kroz 15 minuta,

bolus hipertonične otopine NaCl-a ili barbiturati kod teške intrakranijske hipertenzije koja ne reagira na drugu terapiju. Terapija encefalopatije, kao druge ozbiljne neurološke komplikacije uključuje već spomenutu restrikciju unosa proteina i moguću primjenu laktuloze, neapsorbirajućeg šećera koji zakiseljavanjem sadržaja kolona smanjuje apsorpciju amonijaka (5, 13). Svako novorođenče bi s prvim znakovima encefalopatije trebalo biti elektivno sedirano, intubirano i ventilirano (6).

Uzevši u obzir sklonost infekcijama kao značajnu komplikaciju i uzrok smrti u novorođenčadi s jetrenim zatajenjem, opravdana je profilaktička primjena antibiotika (cefuroksim i amoksisilin), antimikotika (flukonazol/amfotericin) uz primjenu aciklovira (30 mg/kg/dan) dok se ne isključi infekcija herpes simplex virusom (13, 14).

U slučaju hemodinamskog zatajenja, vazoplegija s hipotenzijom se u pravilu inicijalno korigira nadomjeskom intravaskularnog volumena, a tek onda primjenom inotropa, među kojima je lijek izbora noradrenalin obzirom da povećava periferni otpor (14). U slučaju hipotenzije refraktorne na primjenu inotropa primjenjuje se hidrokortizon (14).

U liječenju renalnog zatajenja ključna je korekcija intravaskularne hipovolemije uz kontinuiranu dijalizu. U slučaju hepatorenalnog sindroma, funkcija bubrega se obično popravljja nakon transplantacije jetre.

Ventilacijsku potporu potrebno je primijeniti u slučaju neurološkog ili respiratornog pogoršanja (13).

Transplantacija jetre u određenih je skupina jedina kurativna terapija. Akutno jetreno zatajenje danas čini 10-15% svih pedijatrijskih transplantacija jetre (5)

Najčešće je indicirana kod GALD-a i HSV infekcija. Permanentno fiksirane i dilatirane zjenice, nekontrolirana sepsa, teško respiratorno zatajenje, multi-organsko zatajenje te bolesti koje se ne mogu izliječiti transplantacijom (hemofagocitna limfohistiocitoza, mitohondrijski poremećaji, gigantocelularni hepatitis s Coombs-pozitivnom hemolitičkom anemijom) apsolutne su kontraindikacije za transplantaciju jetre (6, 13, 14, 16). Komplikacije ovog postupka uključuju trombozu, sepsu i hemoragiju, dok je učestalost akutnog odbacivanja u ovoj dobnoj skupini vrlo niska (13). U zadnjih nekoliko godina, napretkom kirurške tehnike i redukcijom veličine transplantata povećala se uspješnost i preživljenje novorođenčadi nakon transplantacije jetre (14).

Novije metode, poput transplantacije hepatocita ili ekstrakorporalne potpora još su uvijek u eksperimentalnoj fazi (14). Uređaj za ekstrakorporalni nadomjestak jetrene funkcije omogućio bi dovoljno vremena za preživljenje do transplantacije ili do spontane regeneracije jetre (6).

5.1. Specifične terapijske mjere

Osim osnovnih terapijskih mjera, u liječenju neonatalne jetrene insuficijencije potrebni su i specifični terapijski postupci, obzirom na etiologiju. Neki od tih postupaka primjenjuju se empirijski (odmah nakon što posumnjamo na neonatalnu jetrenu insuficijenciju) zbog svoje visoke učinkovitosti te veće učestalosti određenih bolesti, a neke primjenjujemo tek po konačnoj potvrdi etiološke dijagnoze.

Uzevši u obzir visok mortalitet koji nosi GALD, uz činjenicu da je to najčešći uzrok neonatalne jetrene insuficijencije, potpuno je opravdano u novorođenčeta

sa znakovima oštećenja jetrene funkcije (INR > 2, izrazita trombocitopenija) što prije primjeniti eksangvinotransfuziju te odmah jednokratno intravenski dati imunoglobulin (1g/kg) obzirom da upravo ove mjere čine specifičnu terapiju GALD-a (2). Kada se konačno potvrdi dijagnoza potrebno je nastaviti terapiju, a ukoliko ona ne dovodi do poboljšanja, u obzir dolazi i transplantacija jetre. Jednom kad se postavi dijagnoza GALD-a, velika je vjerojatnost da će se bolest javiti i u budućim trudnoćama iste majke, stoga je u prevenciji istoga važno provoditi terapiju trudnice IVIG-om (1g/kg, u 14. i 16. tjednu trudnoće te svaki tjedan od 18. tjedna do kraja gestacije).

Terapija metaboličkih bolesti se zbog svoje učinkovitosti često se provodi već empirijski, a ona prvenstveno uključuje restriksijsku dijetu bez galaktoze, fruktoze, fenilalanina i tirozina te redukciju unosa masti i proteina (2, 14). Restriksijska dijeta je u slučaju galaktozemija i poremećaja metabolizma fruktoze dovoljna terapija, dok se kod tirozinemije tipa 1 još primjenjuje nitisinon (2). Terapija poremećaja mitohondrijskog stvaranja energije je ograničena i najčešće samo suportivna (13).

U slučaju neonatalne jetrene insuficijencije virusne etiologije primjenjuje se terapija antivirusnim lijekovima. Kod HSV infekcije primjenjuje se aciklovir intravenozno kroz 21 dan (60 mg/kg/dan) pri čemu je potpuno opravdano dati ga i empirijski dok se ne isključi HSV infekcija (1). U slučaju rezistencije na aciklovir, alternative su foscarnet ili cidofovir (13). Osim liječenja postnatalno, potrebno je razmotriti i liječenje već tijekom trudnoće, odnosno u majke s rekurentnim genitalnim herpesom profilaktički primijeniti aciklovir od 36. tjedna trudnoće ili trudnoću dovršiti carskim rezom ukoliko je recidiv prisutan tijekom

poroda (14). Transplantacija jetre provodi se u stabilnih pacijenata, a kontraindicirana je u pacijenata u akutnoj viremiji (14, 16).

Terapija hematoloških bolesti započinje kemoterapijom, ali jedino transplantacija koštane srži može dovesti do izlječenja, dok je transplantacija jetre kontraindicirana zbog potencijalnog povrata bolesti (5).

Toksično djelovanje paracetamola liječi se davanjem njegova antidota, N-acetilcisteina (13).

6. ZAKLJUČAK

Neonatalna jetrena insuficijencija rijedak je, ali vrlo često smrtonosan funkcijski poremećaj jetre koji čak u 60 % slučajeva rezultira smrću (13). Najznačajniji uzroci ovog poremećaja su gestacijska aloimunosna bolest jetre, metaboličke bolesti, virusne infekcije te šok. Postavljanje dijagnoze neonatalne jetrene insuficijencije veliki je izazov obzirom na nespecifičnu kliničku sliku, a pravodobna etiološka dijagnoza ključan je korak jer usmjerava i definira daljnje dijagnostičke i terapijske postupke. Prema tome bi se u svakog bolesnog novorođenčeta bez jasnog uzroka bolesti te u novorođenčeta sa znakovima bolesti jetre trebalo posumnjati na neonatalnu jetrenu insuficijenciju te uputiti dijete u za to specijalizirani centar kako bi se na vrijeme provele potrebne dijagnostičke mjere i primijenila adekvatna terapija u svrhu, ne samo liječenja osnovne bolesti već i prevencije komplikacija.

7. ZAHVALA

Prije svega, zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Jurici Vukoviću na strpljenju, razumijevanju, profesionalnom vodstvu i stručnim savjetima prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studija.

8. POPIS LITERATURE

1. Al Aswad M, Suryadevara M. Neonatal herpes simplex virus presenting with isolated liver failure. *IDCases*. 2014; 1(2): 14–16.
2. Barić I, Zibar K, Vuković J. Jetreno zatajenje u novorođenčeta – preporuke u svjetlu moguće metaboličke bolesti. *Pediatr Croat*. 2012;56:66-72.
3. Bucarety F, Borrasca Fernandes C, Migliari Branco M, Mello De Capitani E, Hyslop S, Caldas JPS, i sur. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):144-8.
4. Debray FG, De Halleux V, Guidi O, Detrembleur N, Gaillez S, Rausin L, i sur. Neonatal Liver Cirrhosis Without Iron Overload Caused by Gestational Alloimmune Liver Disease. *Pediatric*. 2012; 129:1076-79.
5. Devictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;5(6):717-729.
6. Dhawn A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev*. 2005;81:1005-10.
7. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:313–320.
8. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 11.izd. New York: McGraw Hill; 2011.
9. Ko DH, Eun Chang H, Hoon Song S, Un Park K, Q Kim J, Kim MC, i sur. Molecular and biochemical characterization of the GALT gene in Korean patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *Clin. Chim. Acta*. 2010; 411:1506-10.
10. Kumar P, Clark M, ur. Clinical Medicine. 8.izd. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2012.
11. Lopriore E, Mearin ML, Dick O, Devlieger R, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenat. Diagn*. 2013; 33: 1221-25.
12. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
13. McClean P, Davison SM. Neonatal liver failure. *Semin Neonatol*. 2003;8:393-401.

14. Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal liver failure: aetiologies and management -- state of the art. Eur J Pediatr. 2011;170(5):573–81.
15. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in The Pediatric Acute Liver Failure Study Group. J Pediatr. 2006;148(5):652–658.
16. Telega G. Neonatal Liver Failure. Pediatr Pol. 2012; 87(3):242-245.
17. Whittington PF. Gestational Alloimmune Liver Disease and Neonatal Hemochromatosis. Semin Liver Dis. 2012;32:325–332.

9. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Nikolina Vrkljan

Datum rođenja: 11.02.1992.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE:

2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2006.-2010. V. Gimnazija, Zagreb

2008.-2009. Bremerton High School, Bremerton, WA, USA

POZNAVANJE JEZIKA:

engleski, njemački, francuski